Zur Wirkung von Magnesiumaspartat auf die ischämisch geschädigte Niere
Versuche von Kaninchen

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Reinhard Quade

Saarbrücken

1974

Aus der Abteilung für klinisch-experimentelle Chirurgie
der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. G. Harbauer

Zur Wirkung von Magnesiumaspartat auf die ischämisch geschädigte Niere
Versuche an Kaninchen

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde
der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

Reinhard Quade
geb. am 7.7.1947 in Düsseldorf

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler
Referenten: Professor Dr. med. G. Harbauer
Professor Dr. med. K. Stapenhorst

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

mündlicher Prüfungstermin: 7.11.1974

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Problem der ischämischen Organschädigung bei Organtransplantationen	1
1.2.	Elektrolytlösungen zur Organdurchspülung zur Vermeidung ischämischer Schäden	1
1.2.1.	Sodi-Pollares-Lösung	1
1.2.2.	Bretschneider'sche Lösung	2
1.2.3.	K-Mg-Aspartat	2
	Ergebnisse von:	
1.2.3.1.	Trebszki, Lewartowski	3
1.2.3.2.	Dudziak, Fournell	3
1.2.3.3.	Hochrein, Lossnitzer	4
1.2.3.4.	Tilsner	4
1.2.3.5.	Nakahara	4
1.2.3.6.	Hypothesen über Wirkung von K-Mg-Aspartat	5
2.	Fragestellung	8
3.	Methodik	8
3.1.	Versuchstiere	8
3.2.	Narkose	8
3.3.	Operation	9
3.4.	Versuchsablauf	11
3.5.	Messungen, Registrierungen und Berechnungen	12

Seite

4. Ergebnisse 14

4.1. Kontrollparameter 14

4.1.1. Blutdruck 14

4.1.2. Hämatokrit 14

4.1.3. Plasma-pH 14

4.1.4. pO_2 art. 14

4.1.5. pCO_2 art. 14

4.1.6. HCO_3 art. 14

4.2. Versuchsparameter 15

4.2.1. Ischämische Urinsekretionssperre 15

4.2.2. Urinmengen 15

4.2.3. Proteingehalt des Urins 17

4.2.4. Urinosmolarität mit Vergleich zur Serumosmolarität 18

4.2.5. K^+-Konzentration des Urins 19

4.2.6. Mg^{++}-Konzentration des Urins 20

5. Diskussion 24

6. Zusammenfassung 26

7. Literatur 27

Zur Wirkung von Magnesiumaspartat auf die ischämisch geschädigte Niere
Versuche am Kaninchen

1. Einleitung

1.1. Bei Organtransplantationen unterliegt das Transplantat, zunächst für die Zeit der Gefäßanastomosierung im Empfänger, einer absoluten Anoxie. Daher durch-
1.2. spült man das betreffende Organ, unmittelbar nach Entnahme aus dem Spender, mit kalten Elektrolytlösungen, um das Blut auszuwaschen und damit Thrombenbildungen zu verhindern und um den Sauerstoffbedarf herabzusetzen. Man stellte Versuche mit verschiedenartigen Spüllösungen an, um die intrazelluläre Elektrolytzusammensetzung und die Energiereserve günstig zu beeinflussen.

1.2.1. So verwendete SODI-POLLARES 1962 eine Lösung, die Kaliumchlorid, Glukose und Insulin enthielt. Er verabreichte 10 Infarktpatienten die Lösung und stellte im Elektrokardiogramm eindeutige Besserungen der Ischämiezeichen fest.
Den Wirkungsmechanismus erklärte er damit, daß die Phosphorylierung durch Kalium, die Aufnahme von

Glukose durch Insulin und der Umsatz von Glukose in der Zelle gefördert werden. Dadurch würde die Bereitstellung chemischer Energie erhöht, und daher der aktive Ionentransport intensiviert.

1.2.2. 1964 stellte BRETSCHNEIDER ein Perfusat zusammen, das Novocain, Kaliumchlorid, Glukose und Mannitol enthält und frei von Natrium und Calzium ist. Es gelingt damit, das Herz anhaltend und reversibel in Diastole stillzustellen. Die Erklärung lautet folgendermaßen: Durch die Stabilisierung der Membran im polarisierten Zustand wird der Energiebedarf gesenkt.
Die Wirkung beider Lösungen muß also im Sinne eines Schutzes des Myocards gegen Anoxie gedeutet werden.

Durch ein Angebot von Kalium in Form von kaliumchloridreicher Lösung (SELYE 1958) versuchte man K^+ in der Zelle zu halten oder wieder hineinzubekommen. Es konnte jedoch mit der Verabreichung von Kaliumchlorid nur der Serum-Kalium-Spiegel, also die Konzentration im extrazellulären Raum, erhöht werden. Das überschüssige Kalium wurde durch die Niere ausgeschieden.

1.2.3. Bessere Ergebnisse zeigten Versuche mit Verbindungen von Kalium und Magnesium mit Asparaginsäure in Chelatform (TREBSZKI und LEWARTOWSKI 1959, HOCHREIN

und LOSSNITZER 1968, DUDZIAK und FOURNELL 1969). Diese Autoren waren sich einig über die positive Beeinflußung durch Kalium-Magnesiumaspartat. Der Wirkungsmechanismus konnte jedoch nicht eindeutig geklärt werden.

1.2.3.1. TREBSZKI und LEWARTOWSKI unternahmen Versuche am isolierten Ratten- und Kaninchenherzen. Sie gingen davon aus, daß eine Hypoxie zu einer Mg- und K-Verarmung des Myocards führt. Nach Zusatz von K-Mg-Aspartat zur perfundierten Tyrodelösung trat eine Reduktion der Kontraktionsamplitude erst später auf als nach Gabe von reiner Tyrodelösung. Dieses Ergebnis wurde gedeutet als Konsequenz einer Schlepperfunktion der Asparaginsäure für K^{+}-und Mg^{++}-Ionen, die als Chelate passiv in die Zelle geschleust würden.

1.2.3.2. DUDZIAK und FOURNELL und PANTKE fanden am isolierten Rattenherzen, daß bei Einsatz von K-Mg-Aspartat der Kaliumverlust des Herzens während der Anoxie niedriger war als bei Perfusion mit Kaliumchlorid und Mg-Sulfat. Als Ursache wurde auch hier Einschleusung des Kaliums durch das Aspartat oder aber durch Depolarisationshemmung während der Anoxie diskutiert. Nach der Anoxie war unter Perfusion mit sauerstoffreichen Lösungen die Kaliumwiederaufnahme bei Verwendung von Aspartat nicht beeinflußt, der Sauerstoffverbrauch lag jedoch deutlich höher als bei Einsatz

von K-Chlorid und Mg-Sulfat. Dies würde für einen Angriffspunkt des K-Mg-Aspartats im oxydativen Stoffwechsel sprechen.

1.2.3.3. Eine Depolarisationshemmung durch Aspartat nimmt auch HOCHREIN (1968) an, der am durchspülten Meerschweinchenmyocard die Asphyxietoleranz - gemessen an dem Verlust des intrazellulären Kaliums - verdoppelt fand gegenüber K-Laktat und Mg-Chlorid.

1.2.3.4. TILSNER (1961) sah bei Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen (Kammerflimmern bzw. -flattern, Tachykardien) Rückkehr zum Sinusrhythmus nach i.v.-Gabe von K-Mg-Aspartat. Er führt den Effekt auf eine schnelle Repolarisation der Zellmembran zurück, die dann ihrerseits eine Normalisierung der intrazellulären Ionenkonzentration bewirke.

1.2.3.5. NAKAHARA u.a. (1964) fanden nach Versuchen am Gastrocnemius des Kaninchens und der Ratte nach elektrischer Reizung eine geringere Ermüdbarkeit nach i.p.-Injektion von K-Mg-Aspartat. Die Erniedrigung des muskulären ATP-Gehaltes nach elektrischer Reizung war nach Apartatgabe geringer ausgeprägt. Die Autoren deuten den erschöpfungshemmenden Effekt des K-Mg-Aspartats als Folge der Einsparung von ATP bei Repolarisation der Zellmembran.

1.2.3.6. Die Bereitstellung von chemischer Energie in der Zelle ist nur bei ausreichender Sauerstoffversorgung gewährleistet. Diese Energie entstammt dem ATP und ist unter anderem nötig, den aktiven Ionentransport aufrecht zu erhalten. In den Aspartaten soll angeblich Kalium Magnesium bereitgestellt werden, um die ATPasen zu aktivieren, welche die optimale Funktion des Systems ATP-ADP enzymatisch steuert (I. München 1970). Dem muß man jedoch entgegenhalten, daß QUIGLEY und GOTTERER (1968) an der Darmmukosa der Ratte nachgewiesen haben, daß die Aktivität der ATPase in erster Linie von der intrazellulären K-Konzentration (10 mval/l) abhängt und sogar mit steigendem K-Gehalt abnimmt.
Der Asparaginsäure wird in dieser Verbindung eine Carrierfunktion zugesprochen, indem sie die Kationen in die Zelle bringt. Sie selbst gelangt als Anion in das Zellinnere und soll nach oxydativer Desaminierung zur Oxalessigsäure in den Zitronensäurezyklus eingehen und Energie in Form von ATP liefern (I. München 1970).

NAKAHARA (1964) bezweifelt die Beteiligung der Asparaginsäure am Zitronensäurezyklus, da er keinen gesicherten Unterschied der Radioaktivität nach Applikation markierter Aspartate von Mitochondrien und Mikrosomen feststellen konnte.

Die Schleppertheorie wird unterstützt von der Gruppe DUDZIAK, BIRCKS, GLEICHMANN und KREUTZER (1970), die an 9 Patienten nach induzierter Coronarischämie während des extrakorporalen Kreislaufs bei Verabreichung von K-Mg-Aspartat, Kalium-, Natriumgehalt der Vorhofmuskulatur, des Serums, der Erythrozyten und das Standardbikarbonat, pH, pO_2 und pCO_2 untersuchten, verglichen mit 10 Patienten, denen KCl gegeben wurde. Nachdem die Ischämie aufgehoben worden war, kam es weiter zum spontanen Kaliumverlust, der durch KCl-Substitution nicht zu beheben war. Nach Gabe von K-Mg-Aspartat wurde Kalium dagegen schnell wieder in die Zelle gebracht. Eine solche Förderung von Kalium in die Zelle durch Aspartat wurde schon von TERNER, EGGLESTON und KREBS (1958) in Versuchen an der isolierten Retina beobachtet. Durch ihre Befunde kam die Gruppe zu der Annahme, daß durch schnelle Substitution von Kalium mit K-Mg-Aspartat eine Normalisierung der Herzmuskelfunktion erreicht werden kann. Man stützte sich darauf, daß tierexperimentell nachgewiesen werden konnte (NIEPER 1968), daß K-Mg-Aspartat die Synthese der energiereichen Phosphate beschleunigen kann, und daher auch der aktive Kationentransport schneller wieder normalisiert wird.

Auf der Basis der weithin akzeptierten Hypothese einer Depolarisationshemmung und einer Verminderung des anoxischen intrazellulären K^+-Verlustes durch

K-Mg-Aspartat, stellte sich in der hiesigen Abteilung für klinisch experimentelle Chirurgie die Frage, ob eine Durchspülung mit K-Mg-Aspartat-haltiger Lösung die Ischämietoleranz der Niere günstig beeinflussen könnte; dadurch würde bei Nierenverpflanzungen die Gefahr einer Schädigung des Transplantats vermindert. Versuche an Kaninchen ergaben jedoch, daß die Funktionsbeeinträchtigung K-Mg-Aspartat-durchspülter Nieren nach kurzzeitiger Ischämie nicht geringer war als die von Nieren, die unter gleichen Bedingungen lediglich mit Ringerlösung perfundiert worden waren (HARBAUER, 1970).

U. KIRSCH fand in Experimenten über den Eintritt der Totenstarre an ischämischen Meerschweinchenherzen entgegengesetzte Wirkungen des Kaliumaspartates und des Magnesiumaspartates. Bei Verabreichung von K-Aspartat standen in 12 Fällen die Herzen nach einigen Schlägen in Diastole still, nach Applikation von Mg-Aspartat trat ein Herzstillstand nach vorübergehend kräftigen Aktionen in 30 - 90 Sekunden ein. Bei Gaben von K-Mg-Aspartat hoben sich die verbessernde Wirkung des Magnesiums und die verschlechternde des Kaliums auf; die gegenläufigen Wirkungen könnten sich folgendermaßen erklären lassen: Kalium aktiviere die ATPasen; dadurch träte die Verschiebung zu AMP innerhalb der energiereichen Phosphate rascher ein. (AMP ist für die Kontraktur verantwortlich, indem es die Kontraktur des Actomyosins bewirkt.) Magnesium

aktiviere, nur in kleinen Dosen verabreicht, die ATPasen, in höherer Konzentration wirke es hemmend, ebenso hemme es auch die ATPase Myosin.

Nach diesen letzten Ergebnissen könnte eine eventuelle günstige Wirkung von Mg-Aspartat auf die Ischämietoleranz durch Kalium verschlechtert werden. Hier lag eine mögliche Erklärung dafür, daß in unserer Abteilung keine Verbesserung der Ischämietoleranz der Niere durch K-Mg-Aspartat gefunden wurde.

2. Fragestellung

Es sollte im Tierexperiment geprüft werden, ob eine Durchspülung mit Mg-Aspartat-haltiger Lösung (ohne K-Aspartat) die Toleranz der Niere gegenüber einer kurzzeitigen Ischämie verbessert.

3. Methodik

3.1. Versuchstiere: 19 Kaninchen im Gewicht zwischen 2,5 - 5,2 kg ohne Geschlechts- oder Rassenauswahl

3.2. Narkose: Einleitung durch Halothan-Sauerstoffgemisch über Maske ohne Prämedikation. Tracheotomie. Spontanatmung eines

N_2O-O_2-Gemisches (2:1) mit Halothanzusatz (0,7 - 1,0 %) im halboffenen System

3.3. Operation: Mediane Laparotomie. Freilegung der abdominalen Aorta. Vorbereitung von Aortenligaturen zwischen A. mesenterica sup. und A. renalis dextra einerseits und unterhalb A. renalis sin. andererseits. Einführung eines Plastikkatheters in eine A. femoralis. Der Katheter wurde nach kranial geschoben, bis seine endständige Öffnung zwischen die Abgänge der Nierenarterien zu liegen kam. Dieser Katheter diente zur Messung des Aortendrucks, zur Blutprobengewinnung und zur späteren Durchspülung beider Nieren.

Eröffnung der Harnblase; Kanülierung beider Ureteren mit Plastikkathetern, die bis knapp unterhalb des Nierenbeckens vorgeschoben wurden (Abb. I).

Heparinisierung der Tiere (Liquimin 500 USP-E/kg KG).

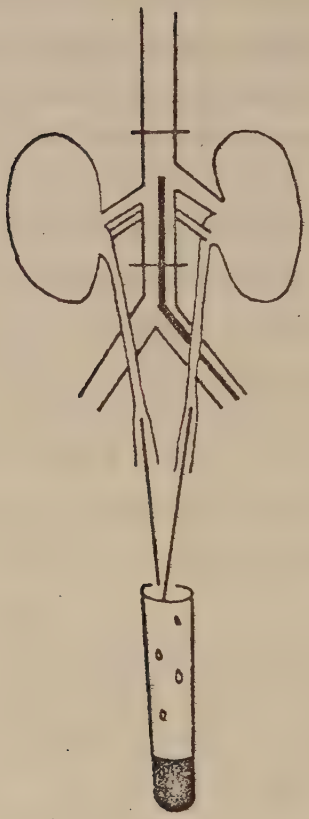

Abb. I: Skizze der Operationstechnik

3.4. Versuchsablauf: Die Diurese wurde durch intravenöse Infusion (1 ml /min in die Ohrvene) einer Lösung folgender Zusammensetzung angeregt:

Ringer 250 ml
Laevulose 5,25 % 200 ml
Mannit 10 % 150 ml
Bikarbonat 8,4 % 20 ml (zur Azidose-kompensation)

Diese Infusion wurde während der gesamten Versuchsdauer in Gang gehalten. Nach Einsetzen der Harnflut mit einigermaßen stabiler Ausscheidungsgeschwindigkeit wurde der Urin einer fünfminütigen Vorperiode gesammelt. Dann wurden die Aortenligaturen dicht angezogen. Die völlige Blutstromunterbrechung wurde durch Beobachtung des Druckverhaltens im Aortenkatheter kontrolliert.

Bei 9 Tieren wurden durch den Katheter 20 ml folgender Lösung injiziert:

Ringer 18 ml
LK 303 (Mg-Aspartat) 2 ml

Diese Lösung durchspülte zwangsläufig beide Nieren und der Überschuß floß durch die Nierenvenen in die Vena cava inf. ab.

Bei 10 Tieren wurde in gleicher Weise eine

Nierendurchspülung mit Ringerlösung ohne Zusatz von Mg-Aspartat vorgenommen. In jedem Fall wurde die Ischämie 20 Minuten lang belassen. Den Urin, der während der ersten Minuten der Ischämieperiode noch ausgeschieden wurde, sammelten wir in einem Reagenzglas. Nach 20 Minuten wurde die Ischämie durch Lösen der Ligaturen beendet. Der Urin wurde 40 Minuten lang in 8 Perioden zu je 5 Minuten getrennt gesammelt.

Unmittelbar vor und nach der Ischämie und bei Versuchsende wurden jeweils 2 ml Blut aus dem Aortenkatheter entnommen. Vor Ischämiebeginn und bei Versuchsende wurden gesondert nochmal 5 ml Blut entnommen. Nach Versuchsende wurden die Tiere durch eine intravenöse Barbituratüberdosis noch in Narkose schmerzlos getötet.

3.5. Messungen, Registrierungen und Berechnungen:

Während der gesamten Versuchsdauer wurde der arterielle Blutdruck auf einem Oszilloskop beobachtet und in Intervallen registriert (Kardioskop und Mehrkanalregistriergerät der Firma Hellige, über Statham-Druckaufnehmer).

Tiere, bei denen der systolische Blutdruck zu irgendeinem Zeitpunkt unter 70 mmHg absank, wurden verworfen und sind in den angegebenen Zahlen nicht enthalten. Aus den 3 Blutproben zu 2 ml wurden bestimmt:

Mikro-Hkt (Hawksley-Zentrifuge und -Ablesegerät); pH, pO_2, pCO_2 wurden durch eine direkte Meßmethode bestimmt (Blutgasanalysegerät Instrumentation Laboratories).
Aus den letztgenannten Daten wurde aus dem Nomogramm nach SEVERINHOUSE das Standardbikarbonat abgelesen.

Alle bisher genannten Werte dienten lediglich zum Ausschluß eines schweren Schockzustandes oder einer Azidose, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen und das Versuchsergebnis verfälschen konnten.
Aus den 5 ml-Blutproben zu Versuchsbeginn und -ende wurde die Serumosmolarität bestimmt (Knauer-Mikro-Osmometer), um die Serumosmolarität mit der des Urins vergleichen zu können.
Aus den Urinproben wurden bestimmt:

- Die jeweiligen 5-Minuten-Mengen
  (bzw. 20-Minuten-Menge während der Ischämie)
- Protein (Biuret-Methode; Photometer Eppendorf 546 nm, Halbmikroküvette, Schichtdicke 1 cm)
- Osmolarität (Knauer-Mikro-Osmometer)
- K^+ (Flammenphotometer Eppendorf)
- Mg^{++} (Bestimmungsmethode nach Mann und Yoe, Photometer Eppendorf, 492 nm, Halbmikroküvette, Schichtdicke 1 cm).

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe eines elektronischen Tischrechners "Olivetti Programma 101" vorgenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Kontrollparameter

4.1.1. Der systolische Aortendruck lag bei Versuchsbeginn zwischen 80 und 110 mmHg, bei Versuchsende zwischen 70 und 95 mmHg.

4.1.2. Die arteriellen Hkt-Werte lagen unmittelbar vor der Nierenischämie mit 34,5 % (Kontrollgruppe) bzw. 36,5 % (Versuchsgruppe) knapp unterhalb des Normbereiches und unterschieden sich nicht signifikant. Sie fielen während der Ischämie etwas ab und zeigten bis zum Versuchsende wieder leicht steigende Tendenz.

4.1.3. Die pH-Werte waren vor der Ischämie durchweg im Normbereich und in ihren Mittelwerten für beide Gruppen praktisch identisch. Während der Ischämie entwickelte sich eine deutliche Azidose gleichen Ausmaßes, die nach Ischämieende wieder Normalisierungsende zeigte.

4.1.4. Die arteriellen pO_2-Werte lagen, entsprechend dem sauerstoffreichen Atemgemisch, in jedem Einzelfall über 90 mmHg. Eine arterielle Hypoxie ist damit durchweg ausgeschlossen.

4.1.5. $pCO_{2\ art.}$ war entsprechend dem geringen Totraum und einer gewissen Hyperventilation in jedem Fall etwas unterhalb der Norm, geriet jedoch nicht in eindeutig pathologische Bereiche.

4.1.6. Standardbikarbonat lag an der unteren Normgrenze oder indizierte ein mäßiges Basendefizit, im allgemeinen zeigten die HCO_3-Werte mit fortschreitender Versuchs-

dauer sinkende Tendenz.

Die Ergebnisse sind in Tabelle III dargestellt.

Da es sich lediglich um orientierende Daten handelt, die nicht unmittelbar in die Fragestellung eingehen, wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet.

4.2. Versuchsparameter

4.2.1. Die mittlere 5-Minuten-Urinmenge lag in beiden Gruppen vor Ischämiebeginn knapp über 2 ml und war praktisch ohne Unterschied. Während der Ischämie versiegte die Urinsekretion in der Versuchsgruppe mit LK 303 durchschnittlich nach 9 min 5 sec; in der Kontrollgruppe nach 13 min 5 sec. Eine Signifikanz des Unterschiedes ließ sich im t-Test der Mittelwertsdifferenz nicht nachweisen.

Nach Ischämieende kam die Harnsekretion in der Versuchsgruppe nach durchschnittlich 2 min 12 sec wieder in Gang, in der Kontrollgruppe hingegen nach 1 min 11 sec.

4.2.2. Die Urinausscheidung begann in beiden Gruppen zunächst zögernd, stieg dann aber rasch an, so daß schließlich die mittleren 5-Minuten-Mengen über den praeischämischen Kontrollwerten lag. Dabei war die Harnflut in der Kontrollgruppe bereits in der zweiten postischämischen Sammelperiode (5 - 10 min nach Ischämieende) überschießend, erreichte ihr Maximum in der dritten Sammelperiode (10 - 15 min nach Ischämieende) und fiel dann allmählich ab, lag jedoch bei Versuchsende (40 min nach Ischämieende) noch über dem Kontrollwert.

In der LK 303-Gruppe war der Anstieg der Urinmengen

relativ verlangsamt, eine überschießende Durchschnittsmenge wurde erst in der vierten postischämischen Periode (15 - 20 min nach Ischämieende) gemessen, das Maximum wurde erst in der sechsten Periode (25 - 30 min nach Öffnen der Ischämie) erreicht (Tab. I und II, Spalte 1; Abb. II).

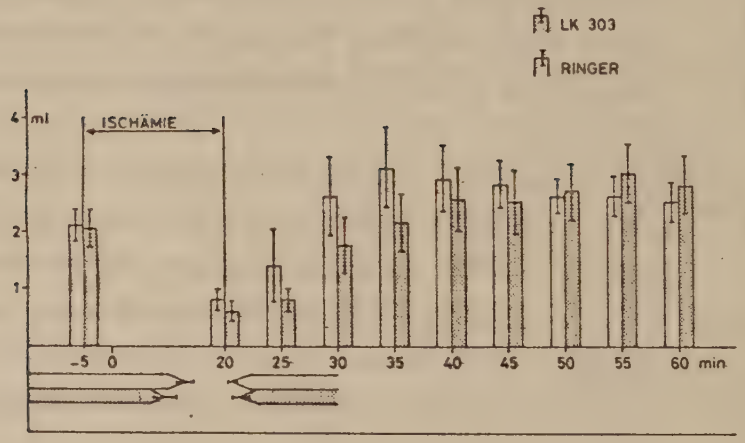

Abb. II: Mittlere Urinmengen, Versiegen und Wiederbeginn der Harnsekretion

4.2.3. Der Proteingehalt im Harn stieg in der Versuchsgruppe in der ersten postischämischen Sammelperiode (5 min nach Ischämieende) an, sank dann kontinuierlich ab und lag bei Versuchsende unter dem Ausgangswert.
Bei den Kontrolltieren sank die Proteinkonzentration während der ischämischen Phase ab. In der dritten Sammelperiode (10 - 15 min nach Ischämieende) erreichte sie ihr Maximum, sank dann stetig ab und blieb bei Versuchsende unter dem Ausgangswert. Der Unterschied im t-Test der Mittelwertdifferenz zeigte keine Signifikanz (Tab. I und II, Spalte 2; Abb. III).

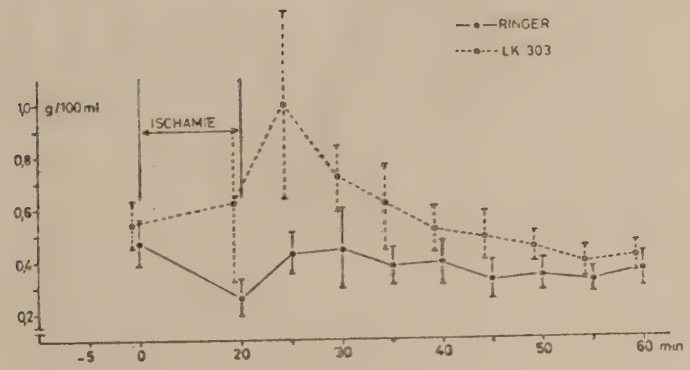

Abb. III: Mittlere Proteinkonzentration im Urin

4.2.4. Die Urinosmolarität lag bei beiden Gruppen vor Ischämiebeginn um 400 m osn/l. Während der Ischämie fiel sie im noch sezernierten Harn bei der Versuchsgruppe ab, stieg dagegen bei der Kontrollgruppe an. Nach Ischämieende sank sie in beiden Gruppen beträchtlich und stieg dann im weiteren Versuchsverlauf wieder an und zwar in der Versuchsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (Tab. I und II, Spalte 3; Abb. IV).

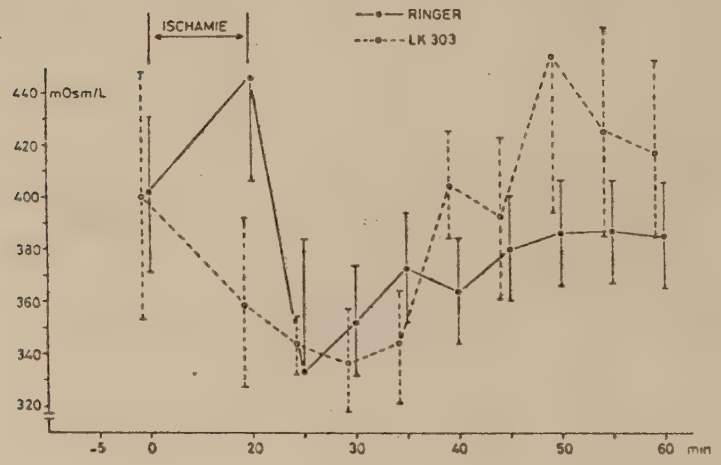

Abb. IV: Mittlere Urinosmolarität

Die mittlere Serumosmolarität lag in beiden Gruppen zu Versuchsbeginn und -ende zwischen 290 und 300 m osm/l, sie änderte sich also während des Versuchsverlaufes nicht und lag stets tiefer als die Urinosmolarität.

4.2.5. Die K^+-Ionenkonzentrationen lagen vor Ischämiebeginn bei beiden Gruppen um 13 mval/l, fielen während der Ischämie leicht ab. Nach Ischämieende stieg sie in beiden Gruppen gleichermaßen extrem an, um dann rasch unter den Ausgangswert abzusinken (Tab. I und II, Spalte 4; Abb V).

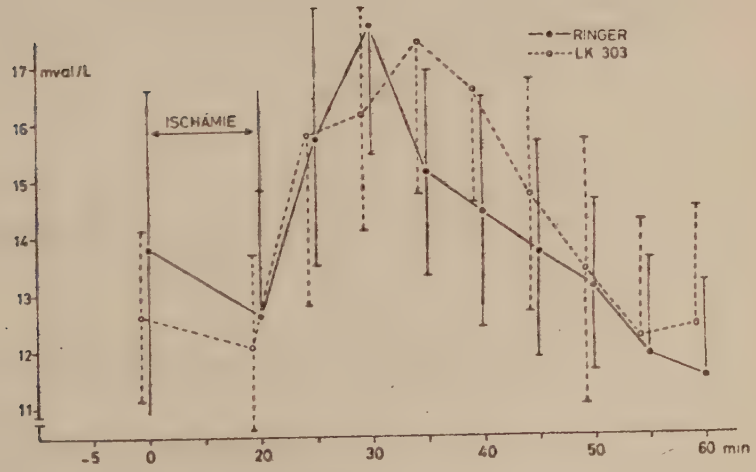

Abb V: Mittlere K^+-Konzentration im Urin

4.2.6. Die mittlere Mg^{++}-Ionenkonzentration lag vor Ischämiebeginn bei 0,3 mg /100 ml in der Versuchsgruppe, bei 0,4 mg /100 ml in der Kontrollgruppe. Während der Ischämiephase sank sie in der Versuchsgruppe leicht ab und stieg in der Kontrollgruppe an. Unmittelbar nach Ischämieende sank sie auch in der Kontrollgruppe ab, während des weiteren Versuchsverlaufes lagen die mittleren Mg^{++}-Ionenkonzentrationen praktisch identisch zwischen 0,3 und 0,4 mg /100 ml (Tab. I und II, Spalte 5; Abb. VI).

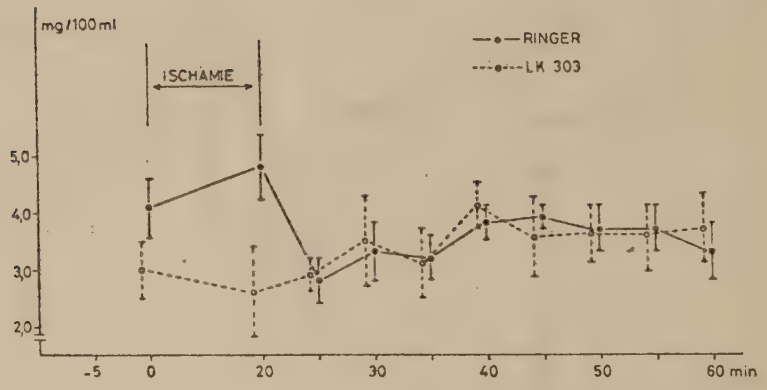

Abb. VI: Mittlere Mg^{++}-Konzentration im Urin

WERTE DER MIT RINGERLÖSUNG DURCHSPÜLTEN TIERE

	Menge (ml)			Protein (g/100ml)			Osm. (mOsm/L)			K (mval/L)			Mg (mg/100ml)		
	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N
VP	2,105	±0,273	10	0,407	±0,089	10	402,777	±31,418	9	13,820	± 3,092	10	4,117	±0,897	9
J	0,862	±0,187	10	0,257	±0,070	4	446,600	±43,880	5	12,640	± 2,449	10	4,810	±0,691	5
1	1,475	±0,648	10	0,429	±0,083	5	333,666	±51,142	3	15,737	± 2,845	8	2,848	±0,477	6
2	2,507	±0,684	10	0,445	±0,151	7	352,000	±24,622	8	17,712	± 2,190	8	3,316	± 0,546	7
3	3,082	±0,743	10	0,383	±0,077	9	373,125	±24,241	8	15,145	± 1,880	10	3,254	±0,413	8
4	2,921	±0,580	10	0,397	±0,083	10	364,625	±20,096	8	14,411	± 2,042	9	3,804	±0,391	9
5	2,803	±0,426	10	0,324	±0,063	10	380,222	±20,786	9	13,766	± 1,908	9	3,908	±0,197	9
6	2,675	±0,328	10	0,344	±0,063	10	386,444	±20,282	9	12,610	±1,562	10	3,770	±0,420	10
7	2,666	±0,359	10	0,322	±0,044	10	387,888	±20,134	9	11,970	±1,715	10	3,770	±0,427	10
8	2,561	±0,387	10	0,356	±0,063	10	385,111	±19,267	9	11,533	±1,712	9	3,360	±0,509	10

Tabelle I: Versuchsparameter

Werte der Kontrolltiere

WERTE DER MIT LK 303 DURCHSPÜLTEN TIERE

	Menge (ml)			Protein (g/100ml)			Osm. (mOsm/L)			K (mval/L)			Mg (mg/100ml)		
	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N	x	$S_{\bar{x}}$	N
VP	2,05	±0,342	9	0,545	±0,089	9	400,375	±47,340	8	12,666	± 1,527	9	3,048	±0,513	8
J	0,606	±0,170	9	0,626	±0,284	5	359,000	±33,00	2	12,033	± 1,529	6	2,668	±0,845	2
1	0,816	±0,212	9	1,059	±0,346	5	344,666	± 8,975	3	15,845	± 3,030	9	2,919	±0,380	4
2	1,715	±0,513	9	0,724	±0,094	6	337,666	±18,977	6	16,155	± 2,020	9	3,534	±0,854	5
3	2,173	±0,522	9	0,621	±0,161	7	344,166	±20,571	6	17,488	± 2,679	9	3,193	±0,617	6
4	2,543	±0,567	9	0,527	±0,094	9	404,250	±36,510	8	16,511	± 2,653	9	4,111	±0,457	8
5	2,516	±0,516	9	0,493	±0,083	9	393,222	±28,783	9	14,75	±2,191	9	4,060	±0,761	8
6	2,783	±0,476	9	0,451	±0,063	9	454,444	±61,785	9	13,477	±2,427	9	3,684	±0,565	8
7	3,011	±0,513	9	0,399	±0,063	9	425,777	±44,210	9	12,222	± 2,311	9	3,646	±0,683	8
8	2,888	±0,498	9	0,412	±0,063	9	417,222	±35,090	9	12,477	± 2,235	9	3,725	±0,616	8

Tabelle II: Versuchsparameter

Werte der Versuchstiere

	praeischämisch		postischämisch		Versuchsende		
LK 303	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	x	$S_{\bar{x}}$	
pH	7,402	± 0,031	7,34	± 0,054	7,38	± 0,027	
pCO_2	29,6	± 5,18	33,2	± 5,68	29,4	± 4,53	N = 9
HCO_3^-	18,09	± 2,31	17,06	± 2,41	17,07	± 2,28	
pO_2	153,1	±21,2	139,1	±30,57	143,5	± 36,83	
Hkt	36,5	± 4,27	31	± 2	32,3	± 3,95	
RINGER							
pH	7,406	± 0,038	7,344	± 0,05	7,39	± 0,054	
pCO_2	26,96	± 3,21	29,07	± 3,14	24,87	± 3,51	N =10
HCO_3^-	16,9	± 1,59	15,46	± 1,17	14,76	± 1,74	
pO_2	153,8	±21,8	152,7	± 18,36	154,6	± 21,6	
Hkt	34,5	± 3,37	33,0	± 3,2	33,3	± 3,8	

Tabelle III: Kontrollparameter

Werte der Kontroll- und Versuchsgruppe

5. Diskussion

Nach Ende der Nierenischämie kam die Urinsekretion bei den Tieren, deren Nieren mit Mg-Aspartat-haltiger Lösung durchspült worden waren, verzögert in Gang verglichen mit denen, die Ringerlösung eingespült bekamen. Die im weiteren Versuchsablauf überschießende Urinausscheidung deuten wir als Ausdruck einer zunächst verminderten Konzentrationsfähigkeit. Dafür spricht auch die zunächst nach Ischämieende verminderte Urinosmolarität, allerdings haben wir keine Erklärung für den überschießenden Osmolaritätsanstieg in der Mg-Aspartat-Gruppe gegen Versuchsende (Abb. V).

Es ist zu diskutieren, ob unter dem Einfluß von Mg-Aspartat sich die Konzentrationsfähigkeit der Nieren doch eher erholt als nach Ringerspülung. Die stärkere Zunahme der Eiweißdurchlässigkeit der Nieren in der Versuchsgruppe, verglichen mit den Kontrollen, spricht allerdings deutlich gegen eine Schutzwirkung der Mg-Aspartathaltigen Lösung.

In beiden Gruppen ist unmittelbar nach der Ischämie der Kaliumgehalt des Urins gleichermaßen stark erhöht. Wir deuten dies als Ausdruck einer vorübergehenden hypoxischen Zellschädigung mit Verlust intrazellulärer K^+-Ionen. Der Abfall der Urin-K^+-Ionenkonzentration weist nach unserer Meinung auf eine rasche Erholung hin. Dabei sinkt in der Kontrollgruppe die K^+-Konzentration im Urin unter den Ausgangswert ab. Wir erklären dieses Phänomen aus einer ver-

mehrten intrazellulären Kaliumeinlagerung zum Ersatz des vorausgehenden Verlustes.

Wir haben keine Erklärung dafür, daß in dem während der Ischämie noch ausgeschiedenen Urin die Mg^{++}-Konzentration bei den Tieren niedriger liegt, deren Nieren mit Mg^{++}-haltiger Lösung durchspült wurden. Im weiteren Versuchsverlauf liegt die Mg^{++}-Ionenkonzentration in beiden Gruppen gleich hoch, so daß aus dem Verhalten dieses Parameters keine weiteren Schlüsse gezogen werden können als der, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe nicht besteht.

Insgesamt finden sich an dem Verhalten der ausgewerteten Parameter zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe keine signifikanten Unterschiede (Wilcoxon Test, t-Test).

Die postischämische Durchlässigkeit der Niere für Eiweiß steigt sogar nach Durchspülung mit Mg-Aspartat-haltiger Lösung etwas höher an als nach Ringerlösung. Eine Schutzwirkung Mg-Aspartat-haltiger Lösung gegen kurzzeitige Nierenischämie ließ sich in unseren Versuchen nicht nachweisen. Wir konnten nicht bestätigen, daß Aspartat- und Mg^{++}-Ionen die Kaliumausscheidung in die Nierentubuli hemmen (GREEF, 1964). Die von U. KIRSCH gefundene Verbesserung der Ischämietoleranz am Meerschweinchenherzen durch Mg-Aspartat ließ sich nicht auf unser Kaninchennieren-Modell übertragen.

6. Zusammenfassung

Bei narkotisierten, laparotomierten Kaninchen wurde eine 20minütige Nierenischämie gesetzt. Bei 9 Tieren wurden die Nieren bei Ischämiebeginn mit Mg-Aspartat-haltiger Ringerlösung durchspült, bei 10 Kontrolltieren mit Ringerlösung ohne Aspartatzusatz.
Aus dem postischämischen Verhalten der sezernierten Urinmenge und -osmolarität sowie Eiweiß-, Kalium- und der Magnesiumausscheidung ergab sich, daß die Ischämietoleranz der Kaninchenniere durch Zusatz von Mg-Aspartat zur Spüllösung nicht verbessert wird.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BRETSCHNEIDER, H. J.: Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforschung 30, (1964): 11-34

2. DUDZIAK, R., FOURNELL, A. und PANTKE, O. A.: Vergleich der Wirkung von Kaliumchlorid und Kalium-Magnesium-Aspartat auf den Sauerstoffverbrauch und den Kaliumgehalt am isolierten Rattenherzen nach Anoxie. R. Dudziak, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York (1969)

3. GREEF, K. et al.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit K-Mg-Asparaginat. Arzneimittelforschung 14, (1964): 1128

4. HARBAUER, G.: Zur Wirkung von Kalium-Magnesium-Aspartat auf die ischämisch geschädigte Niere; Versuche am Kaninchen. K. Horatz, P. Rittmeyer, Medicus Verlag GMBH, Berlin (1971)

5. HOCHREIN, H. und LOSSNITZER, K.: Beziehungen des Myocardstoffwechsels zur Herzinsuffizienz. Münch.Med.Wo. I, 53, (1968)

6. KIRSCH, U.: Untersuchung zum Eintritt der Totenstarre am ischämischen Meerschweinchenherzen in Normothermie. Arzneimittel-Forschung (Drug. Res.), 20, (1970): 1071-1074

7. MÜNCHEN, I.: Über die Bedeutung von Kalium-Magnesium-Aspartat zur Behandlung von postoperativen Stoffwechselentgleisungen. R. Dudziak, F. K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York (1969)

8. NAKAHARA, M. et al.: Die Effekte von Kalium-Magnesium-Aspartat auf die zelluläre Erschöpfung der Skelettmuskulatur und ihr Mechanismus. Arzneimittel-Forschung, 14, (1964): 1191

9. NIEPER, H. A. et al.: Experimentelle Grundlagen und klinische Anwendung von Elektrolyt-Schlepperverbindung. Ärzt. Forschung, 15, (1961): 125
15, (2. Mitteilung): 305

10. QUIGLEY, J. P. and GOTTERER, G. S.: Properties of a high specific Activity (Na^+, K^+) stimulated ATPase from rat intestinal mucosa. Bioch. et Biophys. acta, 68, (1968): 469

11. SELYE, H. et al.: Beiträge der Stressforschung zur Kardiologie. Schweiz. Med. Wochenschrift, 88, H. 46, (1958): 1147

12. SODI-POLLARES, H. D. et al.: Effects of an Intravenous Infusion of a Potassium-Glucose-Insulin-Solution on the Electric-Kardiographic Signs of Myocardial Infarction. Am. J. Cardiol., 9, (1962): 166

13. TERNER, C., EGGLESTON, L. V. and KREBS, H. A.: The Role of Glutamatic Acid in the Transport of Potassium in Brain and Retina. Biochem. J., 47, (1958): 139

14. TILSNER, V.: Beeinflussung von Rhythmusstörungen des Herzens durch Elektrolyte.
Münch. Med. Wochenschrift, 4, (1968): 224-227

15. TREBSZKI, A., LEWARTOWSKI, B.: Excitabilité neuromusculaire et equilibre ionique.
Bull. Ac. Sci., Biol., 7, (1959): 283

Herrn Prof. Dr. G. Harbauer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und der Zusammenstellung der Arbeit.

Frl. U. Diwo und Frau E. Kampurese danke ich für die Hilfe während des labortechnischen Teils der Arbeit.

Den Herren H. Bäcker und B. Laskowsky gilt mein Dank für die Pflege und prompte Bereitstellung der Tiere.

L e b e n s l a u f

Am 7. Juli 1947 wurde ich als einziges Kind des Ingenieurs Bernhard Quade und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Nockenberg, in Düsseldorf geboren.

Ab Ostern 1954 besuchte ich die katholische Volksschule an der Schwerinstraße in Düsseldorf.

Ostern 1958 wurde ich in das Staatl. Görres-Gymnasium in Düsseldorf eingeschult, wo ich im Juli 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, Saarbrücken. Hier absolvierte ich im Februar 1969 das Vorphysikum und im September 197o das Physikum. Nach einem einsemestrigen Studienaufenthalt in Wien im Sommersemester 1971 setzte ich das Studium an der Universität des Saarlandes fort, wo ich im Dezember 1973 das Staatsexamen ablegte.

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität des Saarlandes.